

## **KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE**

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

**Application Number : 2003-11392**

**Date of Application : February 24, 2003**

**Applicant(s) : LG Life Sciences Ltd.**

**COMMISSIONER**

[Bibliographic Item]

[Name of Document] Patent Request

[Type of Right] Patent

[Receptor] Commissioner of the Korean Intellectual Property Office

[Reference Number] 0006

[Filing Date] February 24, 2003

[Title of Invention] Orally administrable pharmaceutical compositions and methods  
for preventing food-drug interaction

[Applicant]

[Name] **LG Life Sciences Ltd.**

[Applicant's Code] 1-2002-030835-0

[Agent]

[Name] Kyu Pal CHOI

[Agent's Code] 9-1998-000563-8

[General Agent's registration No.] 2002-065483-8

[Inventor]

[Name] **KIM, Ae-Ri**

[Identification No.] 600327-2019517

[Postal Code No.] 305-308

[Address] R&D Park, LG Life Sciences Ltd.,  
104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu,  
Taejeon, Republic of Korea

[Citizen] Republic of Korea

[Inventor]

[Name] **CHO, Kwan-Hyung**

[Identification No.] 741115-1384811

[Postal Code No.] 305-380

[Address] R&D Park, LG Life Sciences Ltd.,  
104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu,  
Taejeon, Republic of Korea

[Citizen] Republic of Korea

[Inventor]

[Name] **LEE, Ji-Hye**

[Identification No.] 751130-2030912  
[Postal Code No.] 305-380  
[Address] R&D Park, LG Life Sciences Ltd.,  
104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu,  
Taejeon, Republic of Korea  
[Citizen] Republic of Korea

[Inventor]

[Name] **LEE, Sun-Hwa**  
[Identification No.] 660328-2119815  
[Postal Code No.] 305-380  
[Address] R&D Park, LG Life Sciences Ltd.,  
104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu,  
Taejeon, Republic of Korea  
[Citizen] Republic of Korea

[Inventor]

[Name] **KIM, Ho-Jun**  
[Identification No.] 740316-1655128  
[Postal Code No.] 305-380  
[Address] R&D Park, LG Life Sciences Ltd.,  
104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu,  
Taejeon, Republic of Korea  
[Citizen] Republic of Korea

[Inventor]

[Name] **MAENG, Han-Joo**  
[Identification No.] 771001-1226325  
[Postal Code No.] 305-380  
[Address] R&D Park, LG Life Sciences Ltd.,  
104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu,  
Taejeon, Republic of Korea  
[Citizen] Republic of Korea

[Purpose] A Patent Application is hereby filed pursuant to Article 42 of the Patent Law.

Agent    CHOI, Kyu-Pal                      (Seal)

[Fees]

[Basic Filing Fee]	20 sheets	29,000 Won
[Additional Filing Fee]	7 sheets	7,000 Won
[Priority Claim Fee]	0 case	0 Won
[Examination Fee]	0 claims	0 Won
[Total]	36,000 Won	

[Attachment]

1. Abstract and Specification (Drawing)

Ae-Ri KIM et al.  
02123104  
BSKB  
703-205-8000  
1599-0257P  
171



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0011392  
Application Number

출원 년 월 일 : 2003년 02월 24일  
Date of Application  
FEB 24, 2003

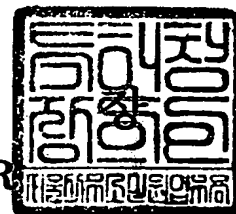
출원인 : 주식회사 엘지생명과학  
Applicant(s)  
LG Life Sciences Ltd.



2003      년      07      월      03      일

특      허      청

COMMISSIONER



## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0006
【제출일자】	2003.02.24
【발명의 명칭】	음식물 -약물 상호작용을 방지하기 위한 경구 투여용 약제 학적 조성물 및 방법
【발명의 영문명칭】	Orally administrable pharmaceutical compositions and methods for preventing food-drug interaction
【출원인】	
【명칭】	주식회사 엘지생명과학
【출원인코드】	1-2002-030835-0
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【포괄위임등록번호】	2002-065483-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김애리
【성명의 영문표기】	KIM, Ae Ri
【주민등록번호】	600327-2019517
【우편번호】	305-761
【주소】	대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 206동 308호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	조관형
【성명의 영문표기】	CHO, Kwan Hyung
【주민등록번호】	741115-1384811
【우편번호】	305-340
【주소】	대전광역시 유성구 도룡동 386-1 엘지사원기숙사 3동 107 호
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

이지혜

【성명의 영문표기】

LEE, Ji Hye

【주민등록번호】

751130-2030912

【우편번호】

120-788

【주소】

서울특별시 서대문구 홍제4동 홍제원현대아파트 101동 902호

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

이선화

【성명의 영문표기】

LEE, Sun Hwa

【주민등록번호】

660328-2119815

【우편번호】

305-762

【주소】

대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 406동 905호

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

김호준

【성명의 영문표기】

KIM, Ho Jun

【주민등록번호】

740316-1655128

【우편번호】

306-777

【주소】

대전광역시 대덕구 송촌동 440-4 선비마을아파트 307동 1701호

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

맹한주

【성명의 영문표기】

MAENG, Han Joo

【주민등록번호】

771001-1226325

【우편번호】

406-712

【주소】

인천광역시 연수구 연수3동 대우1차아파트 101동 703호

【국적】

KR

## 【취지】

특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인  
팔 (인) 최규

**【수수료】**

【기본출원료】 20 면 29,000 원

【가산출원료】 7 면 7,000 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 0 항 0 원

【합계】 36,000 원

【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)\_1통



**【요약서】****【요약】**

본 발명은 i) 약물; 및 ii) 약제학적으로 허용되는 점막 부착성 고분자를 함유하는, 음식물 섭취 시 약물의 생체이용률 저하를 방지하기 위한 경구 투여용 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 특히 음식물 섭취 후 소화 효소 또는 음식물 성분과의 결합으로 인한 약물 흡수 감소를 효과적으로 방지할 수 있다.

**【명세서】****【발명의 명칭】**

음식물-약물 상호작용을 방지하기 위한 경구 투여용 약제학적 조성물 및 방법{Orally administrable pharmaceutical compositions and methods for preventing food-drug interaction}

**【발명의 상세한 설명】****【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

<1> 본 발명은 음식물-약물 상호작용(food effect or food-drug interaction), 특히 음식물 섭취 후 약물 투여 시 약물 흡수의 감소를 방지하기 위한 경구 투여용 약제학적 조성물 및 방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 경구 투여된 약물이 음식물 섭취 후 분비되는 장관 내의 소화 효소 또는 음식물 성분과 결합하여 약물 흡수가 감소하는 것을 방지하기 위한 약제학적 조성물 및 방법에 관한 것이다.

<2> 경구 제제의 생체이용률(bioavailability)은 약물의 용출속도, 흡수속도 및 간에서의 초회통과 효과(first-pass effect) 등과 같은 약물 자체의 특성과, 개체에 따른 흡수, 대사 및 배설 정도의 차이와 같은 개체 간 차이뿐만 아니라, 함께 투여되는 타 약물(약물-약물 상호작용) 또는 음식물과의 상호작용(음식물-약물 상호작용)에 의해서도 변화할 수 있다.

<3>       음식물 섭취 후 약물 투여 시 동일 용량을 공복 시 투여하였을 때에 비해 약물의 생체이용률이 변화하는(높아지거나 낮아지는) 현상을 '음식물-약물 상호작용'이라 한다. 음식물 섭취로 인해 약물의 생체이용률이 높아지는 경우에는 약물 부작용이나 독성 발현이 우려된다. 이와 반대로 음식물 섭취로 인해 약물의 생체이용률이 감소하는 경우에는 약물 혈중농도가 유효농도에 미치지 못해 원하는 약효를 얻지 못할 우려가 있다(B. N. Singh, Effects of food on clinical pharmacokinetics, Clinical Pharmacokinetics 1999 37: 3, 213-255; I. Gauthier and M. Malone, Drug-food interactions in hospitalized patients, Drug Safety 1998 18: 6, 383-393). 특히 치료계수가 낮아 혈중농도를 좁은 범위에서 유지하여야 부작용 없이 약효를 나타내는 약물의 경우 음식물의 영향은 매우 중요하며, 환자가 복약지시를 제대로 지키지 않을 경우 문제는 매우 심각해진다. 따라서 모든 시험 약물 및 제형의 개발 과정에서 음식물 섭취가 약물 흡수에 미치는 영향을 시험하게 되며, 이 시험 결과로부터 식사와 무관하게 투약할 수 있는지, 공복 시 또는 식사 후 투약해야 하는지를 결정하게 된다.

<4>       이러한 음식물-약물 상호작용의 기전으로는 먼저 생체내의 물리화학적 상호작용을 들 수 있다. 예를 들어, 약물의 용해도가 용액의 pH에 따라 크게 달라지는 경우, 음식물 섭취에 의한 위장관 내의 pH 변화에 따라 용출속도가 변화하여 약물 흡수율이 변화할 수 있다. 잘 알려진 예가 AIDS 치료제인 인디나비르(indinavir)인데, 이 약물은 약염기성 약물로서 음식물 섭취에 의해 위의 pH가 증가하면 그 용출속도가 감소하여 흡수율이 저하되므로, 식전 1 시간 또는 식후 2 시간에 복용하도록 하고 있다. 또한 약물이 음식물 내에 존재하는 금속 이온과 결합하여 약물

흡수가 감소할 수 있는데, 테트라사이클린과 플루오로퀴놀론 계열의 항생제들이 그 예이다. 그 밖에도, 알데론산, 시프로플록사신, 클로드론산, 디다노신, 디곡신, 독시사이클린, 에티드론산, 노르플록사신, 페니실아민, 페니토인 등과 같은 약물은 음식물의 성분, 예를 들어 금속, 섬유소 등과의 킬레이트화 또는 결합에 의해 흡수가 감소되는 것으로 알려져 있다(L. E. Schmidt and D. Kim 2002 Drugs 62(10) 1481-1502). 한편 용해도가 극히 낮은 지용성 약물 중에는 음식물 섭취에 의한 위 공복 시간의 지연으로 약물이 용출될 수 있는 시간이 증가하거나 담즙의 분비로 인해 담즙 등에 용해되어 흡수가 증가하는 경우도 있다.

<5> 또 다른 음식물-약물 상호작용의 기전으로는 대사적 상호작용을 들 수 있는데, 이는 음식물이 약물의 대사에 영향을 주어 생체이용률을 변화시키는 것이다. 그레이프프루트(grapefruit) 주스 섭취 시 사이클로스포린과 케토코나졸의 대사가 감소하여 이들의 생체이용률이 증가하는 것은 널리 알려진 예이다.

<6> 위와 같이, 약물에 따라 그 음식물-약물 상호작용의 기전이 밝혀지면 이를 개선할 수 있는 제형을 고안할 수 있게 된다. 즉, 약물의 용해도가 원인일 경우 용해도를 증가시키는 제형을 설계하여 음식물의 영향을 최소화할 수 있다. 또한 약물의 결정구조는 용출속도에 영향을 주므로, 결정구조를 변화시켜 음식물에 의한 흡수 변화를 개선시킨 예도 있다(미국특허 제5,294,615호). 반면 약물의 용해도는 높지만 장관 내 특정 부위, 특히 장관 상부에서만 흡수되거나, 전반적인 막 투과 속도가 느린 약물들의 경우, 음식물에 의해 흡수가 저하되는 경우가 많은데, 이 경우에는 새로운 제형 설계에 의해서는 개선될 여지가 작고 약물 분자 자체의 변화를

통해 약물 막 투과속도를 개선하여야 하는 것으로 알려져 있다(Pao et al., Reduced systemic availability of an antiarrhythmic drug, bidisomide, with meal co-administration: relationship with region-dependent intestinal absorption. Pharm. Res. 1998: 15(2) 221-227).

<7>       상기한 바와 같이, 여러 음식물-약물 상호작용 기전이 알려져 있음에도 불구하고, 어떤 약물의 화학 구조 또는 계열로부터 음식물-약물 상호작용을 예측할 수는 없는 것으로 알려져 있다(B. N. Singh, Effects of food on clinical pharmacokinetics, Clinical Pharmacokinetics 1999 37: 3, 213-255). 한편, 미국특허 제6,338,857호 및 제 6,368,628호에서는 음식물에 의한 생체이용률의 변화를 개선시킨 조성물을 보고하였으나, 어떤 기전에 의한 것인지 밝히지 않았을 뿐더러, 이는 음식물에 의한 생체이용률 증가를 개선하기 위한 것인지 생체이용률 감소에 적용하기 위한 것이 아니었다.

<8>       본 발명자들은 미국 특허출원 제10/280,587호에서 기존에는 알려져 있지 않았던 음식물-약물 상호작용의 기전으로 음식물과 소화 효소의 상호작용을 밝힌 바 있다. 소화 기계의 생리학에서 알려진 바로는 음식물의 섭취 후 소화 호르몬인 시크리틴(secretin)과 콜레시스토키닌(cholecystokinin; CCK)의 분비가 활성화된다(V. S. Luciano, Human Physiology 5<sup>th</sup> Ed. Chap 16 The digestion and absorption of food). 시크리틴은 위에서 소장으로 들어오는 산을 중화시키기 위하여  $\text{HCO}_3^-$  이온의 분비를 촉진시킨다. 소장에 존재하는 아미노산이나 지방산은

CCK를 활성화시켜 췌장에서 분비되는 여러 가지 소화 효소의 분비를 촉진한다. 이들 소화 효소에는 트립신, 키모트립신, 카르복시펩티다제, 라이파제, 아밀라제, 리보뉴클리아제, 디옥시리보뉴클리아제 등이 있다. 이들은 각각 단백질, 지방, 탄수화물, 및 핵산의 소화에 관여한다. 이들 소화 효소는 불활성형으로 분비되어 십이지장내에서 다른 효소들에 의해 활성화된다. 소화 효소 중 특히 트립신은 음식물로 섭취된 단백질의 소화 효소로서 중요한 의미를 가질 뿐 아니라, 불활성 소화 효소들의 활성화에도 관여한다. 음식물 섭취 후에는 소장 내에 트립신이 증가하고 이 때 트립신에 대해 활성을 갖는 약물이 투여되면 약물은 트립신에 결합하여 약물 자체의 흡수가 저해되므로, 소장 내 트립신 농도가 낮은 공복 시 투여에 비해 생체이용률이 저하되는 것이다.

<9> 한편, 국제특허공개 제W000/39124호에 개시된 트롬빈 저해제 중의 하나인, (2S)-N-{5-[아미노(이미노)메틸]-2-티에닐}메틸-1-((2R)-2-[(카복시메틸)아미노]-3,3-디페닐프로파노일)-2-피롤리딘카르복사미드(이하, '약물 A'라 함)는 쥐와 개를 이용한 약동력학 실험 결과 공복 시에는 경구 흡수가 잘 되나, 음식물 섭취 후 투여 시에는 생체이용률이 현저히 저하되는 것으로 밝혀졌다. 약물 A외 다른 개발 중인 경구용 트롬빈 저해제들에서도 음식물에 의한 생체이용률 변화가 보고된 바 있다. 예를 들면, S-18326으로 알려진 트롬빈 저해제의 생체이용률은 개에 공복 시 투여하였을 때 27%였으나 음식물 섭취 후 투여하였을 때에는 6%에 불과하였다. 한편 S-31922라는 트롬빈 저해제는 공복 시 및 음식물 섭취 후 개에서의 생체이용률이 각각 36% 및 22%로 S-18326 보다 음식물의 영향을 훨씬 작게 받는 것으로 보

고되었다(Vallez M-O, Different food interaction for the orally active thrombin inhibitors S18326 and S31922 in dogs, XVIIIth Congress of the International Society for Thrombosis and Haemostasis, Washington D. C., U. S. A., Poster 2289). 위 두 물질은 트롬빈 뿐 아니라 트립신에 대한 활성에 있어서도 차이가 있다. 즉, S18326과 S31922의 트롬빈에 대한  $IC_{50}$ 은 각각 3.6 nM 및 43 nM이며, 트립신에 대한  $IC_{50}$ 은 각각 20 nM 및 340 nM이었다. 이와 같이 트립신에 대한 활성이 상대적으로 낮은 S31922가 S18326에 비해 음식물 섭취 후 생체이용률의 감소가 더 작았다. 즉 트립신에 대한 활성이 높은 S18326의 생체이용률이 음식물 섭취에 더 큰 영향을 받았다. 또 다른 경구용 트롬빈 저해제인 R-Piq-Pro-Arg-H도 경구 흡수가 잘 이루어지나, 쥐와 사람에서 음식물 투여 후 생체이용률이 현저히 감소되는 것으로 보고되었다(R. T. Shuman and P. D. Gesellchen, 1998, Development of an orally active tripeptide arginal thrombin inhibitor, in: Pharmaceutical Biotechnology Vol 11. Integration of Pharmaceutical Discovery and Development. p57-80, Plenum, New York). 이 물질의 트립신에 대한 활성은 보고되지 않았지만, S18326과 마찬가지로 아르기닌(Arg) 유도체이므로 트립신에 대해 활성이 클 것으로 예측할 수 있다. 멜라가트란(Melagatran)이라는 경구용 트롬빈 저해제도 사람에게 투여했을 때 음식물 섭취에 의한 생체이용률의 현저한 감소가 보고되었다. 멜라가트란의 생체이용률이 음식물 섭취에 의해 영향을 받는 기전으로 이 물질이 장내 pH 조건에서 전하를 띄어 막 투과가 낮아지기 때문이라는 보

고가 있었으며(D. Gustafsson et al., The direct thrombin inhibitor melagatran and its oral prodrug H376/95: Intestinal absorption properties, biochemical and pharmacodynamic effects, Thrombosis Res., 101(2001) 171-181), 낮은 막 투과를 개선하기 위하여 멜라가트란의 프로드럭을 제조하여 실험한 결과, 생체이용률도 개선되고 음식물 섭취에 의한 생체이용률의 변화도 개선되었다. 그러나 멜라가트란 역시 강한 염기성 그룹인 아미딘 계열로서 트립신에 대하여 강력한 저해작용을 나타낸다.

<10>       상기한 바와 같이, 현재까지 알려진 여러 트롬빈 저해제는 트롬빈과 유사한 여러 가지 생체 내 세린프로테아제들, 특히 트립신에 대해서도 활성을 나타내는 경우가 있다. 그러나 선택적인 트롬빈 저해작용을 위해서라도, 트립신에 대한 작용은 제거하는 것이 바람직하다.

**【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】**

<11>       본 발명자들은 트립신에 대해 활성을 갖는 트롬빈 저해제의 경우, 경구 투여 후 장관 내에서 약물이 트립신과 결합하는 것을 최소화함으로써 음식물에 의한 생체이용률 감소를 개선할 수 있을 것이라는 착안하고, 지속적인 연구를 수행한 결과, 음식물에 의한 생체이용률 저하를 개선시킨 경구 투여용 약제학적 조성물 및 방법을 발견하여, 본 발명을 완성하였다.

<12>       따라서 본 발명의 목적은 음식물 섭취에 의한 생체이용률의 감소를 개선하기 위한 경구 투여용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 목적은 음식물 섭취에 의한 생체이용률의 감소를 개선하기 위한 방법을 제공하는 것이다.



<13> 본 발명은 트롬빈 저해제 뿐 아니라, 트립신에 대해 활성을 나타내는 다른 펩티도미메틱(peptidomimetic) 약물, 및 트립신 뿐 아니라 다른 소화 효소에 대해 작용하는 약물에도 적용될 수 있다. 또한, 소화 효소 뿐 아니라 음식물의 특정 성분과의 결합에 의해 생체이용률이 저하되는 경우에도 이들 성분과의 결합을 방지하여 음식물의 영향을 개선하는데 적용될 수 있다.

【발명의 구성 및 작용】

<14> 첫째, 본 발명은

<15> i) 음식물 섭취 시 소화 효소 또는 음식물 성분과의 결합에 의해 생체이용률이 저하하는 약물; 및

<16> ii) 약제학적으로 허용되는 점막 부착성 고분자

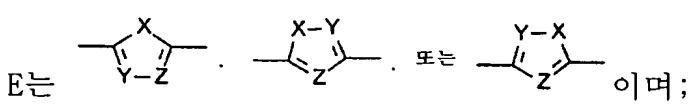
<17> 를 함유하는, 음식물 섭취 시 약물의 생체이용률 저하를 방지하기 위한 경구 투여용 약제학적 조성물, 예를 들어 과립에 관한 것이다.

<18> 둘째, 본 발명은 상기 조성물 및 약제학적으로 허용되는 첨가제를 함유하는 경구 투여용 제제, 예를 들어 연질 또는 경질 캡셀제, 또는 정제에 관한 것이다.

<19> 셋째, 본 발명은 음식물 섭취 시 소화 효소 또는 음식물 성분과의 결합에 의해 생체이용률이 저하하는 약물과 약제학적으로 허용되는 점막 부착성 고분자를 긴밀히 혼합하는 단계를 포함하는, 음식물 섭취 시 약물의 생체이용률 저하를 방지하기 위한 방법에 관한 것이다.

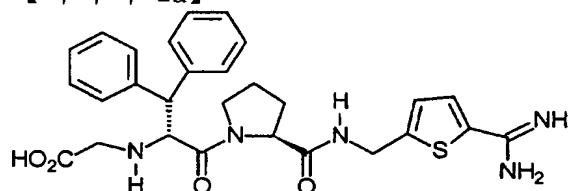
<20> 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.



- <29>  $R^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 아릴,  $-(CH_2)_m$ 아릴 또는 알케닐이며,
- <30>  $m$ 은 1, 2 또는 3이고,
- <31> 여기서 아릴은 비치환되거나 치환된 페닐 또는 5-6 원 방향족 헤테로사이클릭 환이며,
- <32>  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{3-7}$ 사이클로알킬이고 ;
- <33> B는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이며;
- <34> C 및 D는 독립적으로 수소, 비치환되거나  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알콕시,  $CF_3$ , 메틸렌디옥시, 할로젠, 하이드록시 및  $-NR_3R_4$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2 개의 치환체로 치환된 페닐,  $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 또는 포화되거나 불포화될 수 있고, 탄소원자 및 N, O 및 S로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1-3 개의 헤테로원자로 구성된 5-6 원 헤테로사이클릭 환 시스템이고;
- <35> E는 이며;
- <36> 여기서 X는 S, O 또는  $NR^6$ 이고,
- <37> Y 및 Z는 독립적으로 N 또는  $CR^6$ 이며
- <38> 여기서  $R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬이고,
- <39>  $R^6$ 는 수소, 할로젠,  $CF_3$  또는  $C_{1-4}$ 알킬이며;
- <40> F는  $-C(NH)N(R^7)_2$ ,  $-C(NH_2)NN(R^7)_2$ ,  $-C(NH_2)NOH$  또는  $-CH_2NH(R^7)_2$ 이고,  $R^7$ 은 동일하거나 상이하며 수소,  $C_{1-4}$ 퍼플루오로알킬 또는  $C_{1-4}$ 알킬이다.

<41> 화학식 1 화합물의 특히 바람직한 예는 상기한 바 있는 약물 A로서, 그 구조식은 아래와 같다:

<42> 【화학식 1a】



<43> 약물 A는 경구 투여 가능한 트롬빈 저해제로서, 혈전의 예방 및 치료에 유효하다. 따라서 상기 약물은 혈전증, 및 심근경색증, 불안정성 협심증, 심부동맥 색전 및 폐색전증과 같은 다른 심혈관계 질환, 및 트롬빈 과다와 관련된 기타 질환들의 치료에 사용될 수 있다. 이 약물은 또한 소화 효소인 트립신에 대해서도 큰 활성을 나타낸다. 약물 A를 용액으로 개에게 투여하는 경우 공복 시에 비해 음식물 투여 후 생체이용률이 10%로 감소하였다. 결국 효과적인 경구 투여 제형의 설계로 이러한 심각한 음식물 영향을 극복하는 것이 이 약물의 성공적인 개발에 큰 관건이 된다.

<44> 따라서 본 발명은 트롬빈 저해제, 예를 들어 화학식 1의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 특히 약물 A와, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 점막 부착성 고분자, 및 임의로 용해보조제와 같은 약제학적으로 허용되는 첨가제를 함유하는 경구 투여용 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 상기 조성물과 약제학적으로 허용되는 용해보조제, 활택제, 부형제 등을 포함하는 캡셀제 또는 정제와 같은 경구 투여용 제제를 제공한다.

<45> 그 밖에 본 발명을 적용할 수 있는 소화 효소에 대해 활성을 갖는 화합물의 예에는 트립신에 대해 활성을 갖는 S-18326, S-31922, R-Piq-Pro-Arg-H 및 멜라가트란이 포함되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

<46> 본 발명에서 약제학적으로 허용되는 점막 부착성 고분자는 폴리에틸렌 옥사이드, 셀룰로스 에테르, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 아크릴산 고분자, 뮤신, 아가, 젤라틴, 펙틴, 알기네이트 및 기타 천연 고무 물질을 포함한다. 바람직하게는 폴리옥스(폴리에틸렌 옥사이드, Dow Chemical), 메토로스(하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), ShinEtsu), 카르보폴(BFGoodrich) 및 이들의 혼합물을 포함한다. 이들 고분자는 수화되면서 점도가 증가하여 점막에 부착하는 성질을 갖게 되는데, 이들의 점막 부착성은 제조회사의 제품 소개서 및 선행기술에 보고된 바 있다. 예를 들어, 유럽특허공보 제0 514 008 A1호에서는 상기 고분자들의 점막 점착성을 쥐의 장관 막에서 시험하여 이들 고분자로 구성된 입자들이 장관 막에 잘 점착됨을 보여주었다. 상기 문헌에서는 약물 및 점착성 고분자와 함께 폴리글리세롤 지방산 에스테르(polyglycerol fatty acid ester) 또는 지질(lipid)을 포함하는 과립 또는 코팅으로 약물의 생체이용률을 증가시켰다. 이와 달리 본 발명에서는 약물과 점막 부착성 고분자를 포함하는 과립, 또는 상기 과립과 약제학적으로 허용되는 여러 가지 첨가제, 즉 용해보조제, 활택제, 부형제 등을 포함하는 캡셀제 또는 정제 등의 경구용 제제를 사용함으로써 약물의 음식물에 의한 생체이용률 감소를 개선할 수 있음을 확인하였다.

<47> 본 발명에서 사용되는 폴리옥스(Dow Chemical)는 수용성 고분자 폴리에틸렌옥사이드로서, 그 평균 분자량에 따라 수용액에서의 점도 및 점막 부착성 등이 달라진다(예: WSR 301: 평균 분자량 4,000,000, 1% 용액의 점도 1650~5500 cP; WSR N-12K: 평균 분자

량 1,000,000, 1% 용액의 점도 400~800 cP; WSR N-750: 평균 분자량 300,000, 5% 용액의 점도 600~1200 cP; WSR N-10: 평균 분자량 100,000, 5% 용액의 점도 30~50 cP).

폴리옥스는 고전단 조립기(high shear granulator)나 용융 압출(melt extrusion) 또는 롤러 컴팩션(roller compaction)을 이용하여 조립할 수 있다.

<48> 본 발명에서 사용되는 카르보폴(BFGoodrich사)은 고분자 아크릴산을 폴리알케닐 알콜과 디비닐 글리콜로 화학적으로 가교 결합시킨 레진으로서, 카르보폴 934P NF, 974P NF, 971P NF 등이 경구용으로 사용된다. 이들 레진은 물과 접촉 시 점도가 큰 젤이 되며 분자가 커진다(swelling). 카르보폴을 포함하는 과립은 롤러 컴팩션(Roller compaction)에 의한 건식 조립, 물 또는 알코올을 결합 용액으로 사용하는 습식 조립, 압출에 의한 조립 등의 방법으로 제조할 수 있다.

<49> 본 발명에서 사용되는 셀룰로스 에테르로는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 등이 사용될 수 있다. 셀룰로스 에테르를 포함하는 과립은 롤러 컴팩션에 의한 건식 조립, 물 또는 알코올을 결합 용액으로 사용하는 습식 조립, 압출에 의한 조립 등의 방법으로 제조할 수 있다.

<50> 본 발명에서는, 약제학적으로 허용되는 용해보조제가 과립에 포함될 수도 있고, 과립에는 포함되지 않고 캡셀제 또는 정제의 제조과정 중 첨가될 수도 있다. 염기성 약물의 경우 pH가 감소함에 따라 용해도가 증가하므로, 본 발명의 용해보조제에는 약제학적으로 허용되는 구연산, 주석산, 푸마르산, 말레산, 말산 등이 포함된다. 기타 약제학적으로 통상 사용되는 용해보조제로는 레시틴, 글리세로포스포리피드, 스펅고포스포리피드, 슈크로스, 지방족산 에스테르, 담즙산염 등의 천연 계면활성제, 솔비탄 지방족산 에스테르(솔비탄 모노라우레이트, 솔비탄 모노올리에이트, 솔비탄 모노스

테아레이트 등), 폴리옥시에틸렌 솔비탄 지방족산 에스테르(폴리옥시에틸렌 20 솔비탄 모노라우레이트(Tween 20), 폴리옥시에틸렌 20 솔비탄 모노올레이트(Tween 80), 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노팔미테이트 등), 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체(폴리옥실 40 수소화 피마자유(Cremophor RH40, BASF), 폴리옥실 35 피마자유(Cremophor EL, BASF), 폴리옥실 60 수소화 피마자유(Cremophor RH60, BASF) 등), 폴리옥시에틸렌 글리세롤 옥시스테아레이트, 폴록사머 등의 계면활성제 또는 이들의 혼합물 등이 있다. 이들 용해보조제는 약물의 용해도 등 물성에 따라 필요할 수도, 필요하지 않을 수도 있다.

<51> 본 발명에서 사용되는 약제학적으로 허용된 활택제에는 인산이칼슘, 탈크, 훈증 실리카, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 글리코푸마르산 나트륨 등이 있다. 이들 활택제는 과립의 제조, 즉 조립 방법에 따라 과립에 포함될 수도 있고, 캡셀제나 정제 등의 제조과정 중 포함될 수도 있다.

<52> 본 발명의 조성물은 소화 효소 또는 음식물의 성분과 결합하여 음식물 투여 후 생체이용률이 저하되는 약물, 특히 트립신과 결합하는 트롬빈 억제제를 1~90 중량부, 바람직하게는 10~60 중량부, 약제학적으로 허용되는 점막 부착성 고분자를 10~99 중량부, 바람직하게는 10~95 중량부, 및 임의로 약제학적으로 허용되는 용해보조제를 1~1000 중량부, 바람직하게는 100~500 중량부로 함유한다.

<53> 본 발명에 따른 과립을 제조하는 방법으로는 고속 혼합 과립기를 이용하는 습식 과립법, 롤러 컴팩터, 슬러그 등을 이용하는 건식 과립법, 용융 압출, 용융 집적, 또는 용융 원심형(spheronization) 등이 있다. 다르게는, 트롬빈 저해제 분말 또는 이를 포함하는 과립을 유동층 코팅기 등을 사용하여 점막 부착성 고분자로 코팅하여 제조할 수도

있다. 본 발명에 따른 과립의 입자도는 바람직하게는 95% 이상의 입자가 2 mm 이하이며, 보다 바람직하게는 95% 이상의 입자가 1 mm 이하이다.

<54> 이하, 본 발명을 실시예에 의거하여 보다 구체적으로 설명하나, 이는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위를 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것은 아니다.

<55> 실시예 1:

<56> 약물 A, 폴리옥스 301 및 스테아르산 마그네슘(활택제)을 5:5:0.1의 중량비로 혼합한 후 단발 타정기에서 타정하였다. 타정된 것을 유발에서 분쇄하고 체질하여 입자도 0.3~1 mm의 과립을 얻었다. 100 mg의 약물 A를 함유하는 과립을 젤라틴 캡셀에 충전하여 캡셀제를 제조하였다.

<57> 실시예 2:

<58> 약물 A, 폴리옥스 301 및 스테아르산 마그네슘(활택제)을 6:4:0.1의 중량비로 혼합한 것을 제외하고는, 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법에 따라 캡셀제를 제조하였다.

<59> 실시예 3:

<60> 약물 A와 폴리옥스 301을 5:5의 중량비로 혼합한 후, 물을 미립으로 분사하면서 고전단 조립기(high shear granulator)에서 조립하였다. 단, 이 때 물의 공급량은 총 중



량의 20%를 초과하지 않도록 하였다. 얻어진 것을 건조한 후 체질하여 입자도 0.3~1 mm의 과립을 얻었다. 100 mg의 약물 A를 함유하는 과립을 젤라틴 캡셀에 충전하여 캡셀제를 제조하였다.

<61> 실시예 4:

<62>        약물 A와 폴리옥스 301을 4:6의 중량비로 혼합한 것을 제외하고는, 실시예 3과 실질적으로 동일한 방법에 따라 캡셀제를 제조하였다.

<63> 실시예 5:

<64>        약물 A와 폴리옥스 301을 5:5의 중량비로 혼합하여 롤러 컴팩터(roller compactor)에서 건식 과립을 제조하였다. 이 때 가동조건은 롤 압력 5 톤, 사이드 셀 압력 0.3 톤, 롤 속도 10 rpm, 스크류 속도 20 rpm, 조립 체 18 호로 하였다. 18호 체를 통과하는 입자도 1 mm 이하의 과립을 젤라틴 캡셀에 충전하여 캡셀제를 제조하였다.

<65> 실시예 6:

<66>        약물 A, HPMC(Metolose 60SH, 4000 cp) 및 스테아르산 마그네슘을 5:5:0.1의 중량비로 혼합한 것을 제외하고는, 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법에 따라 캡셀제를 제조하였다.

<67> 실시예 7:

<68>        약물 A, 카르보폴 934NF, PVP K30 및 스테아르산 마그네슘을 4:4:2:0.1의 중량비로 혼합한 것을 제외하고는, 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법에 따라 캡셀제를 제조하였다.

<69> 실시예 8:

<70>        각각 250 g의 약물 A와 HPMC(Metolose 60SH, 4000 cp)를 플라스틱 봉지에 넣고 5 분간 흔들어 혼합한 후 롤러 컴팩터에서 건식 과립을 제조하였다. 이 때 가동조건은 롤 압력 5 톤, 사이드 쉘 압력 0.3 톤, 롤 속도 10 rpm, 스크류 속도 20 rpm, 조립 체 18 호로 하였다. 그 결과, 450 g의 과립을 얻었으며 10 g의 미분이 수거되었다. 과립 중 크기가 0.355~1 mm인 과립은 235 g이었으며, 0.355 mm인 과립은 190 g이었다. 100 mg의 약물 A를 함유하는 과립을 젤라틴 캡셀에 충전하여 캡셀제를 제조하였다.

<71> 비교예 1:

<72>        약물 A를 글리신/HCl 완충액에 10 mg/ml로 녹여 용액을 제조하였다.

<73> 비교예 2:

<74>        약물 A 100 mg을 젤라틴 캡셀에 충전하여 캡셀제를 제조하였다.

<75> 비교예 3:

<76> 약물 A, 유당 및 전분을 5:3:2의 중량비로 가하여 유발에서 혼합하면서 PVP-K30 수용액을 가하여 연합하였다. 체(500 마이크론)로 내린 후 오븐에서 건조하여 과립을 얻었다. 약물 A를 100 mg 함유하는 과립을 젤라틴 캡셀에 충전하여 캡셀제를 제조하였다.

#### <77> 시험예 1: 개에서의 경구 투여 시험

<78> 개(8~12 kg, Covance Research Product 사, MI, 미국)는 온도(22±3 ℃)와 습도(50±20%)가 조절되는 표준 실험용 케이지에서 사육하였으며, 사료와 물은 자유롭게 공급하였다. 또한 경구 투여를 위하여 약물 투여 18 시간 전부터 절식시켰다. 약물은 50 ml의 물과 함께 경구로 투여하였다. 약 500  $\mu$ l의 혈액을 헤파린이 처리된 주사기로 머리 정맥(cephalic vein)에서 채취한 후, 원심분리하여 혈장을 분리하고, HPLC 분석을 위하여 전처리하였다. 혈액 채취는 약물 투여 전(control)과 투여 후 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480 및 600 분에 각각 시행하였다. 모든 혈장 샘플은 2 배 부피의 메탄올을 가하여 제단백하였으며, 원심분리 후 상층액을 취하여 HPLC로 분석하였다. 검정 곡선은 약물의 0.5~10 g/ml 농도 범위에서 시행하였다. 약물은 시세이도 캡셀-팩(Shiseido Capcell-Pak) C<sub>18</sub> 역상 칼럼으로 분석하였다. HPLC는 클래스-LC10A 시스템 컨트롤 소프트웨어, CBM-10A 커뮤니케이션 버스 모듈, 2 개의 LC-10AD 펌프, 샘플 냉각기가 있는 SIL-10AXL 오토인젝터, SPD-10AV 자외선 검출기(Shimadzu, 동경, 일본), GLP-2050+ 레이저 프린터(LG 전자, 서울, 한국)의 장치로 구성되어 있다. 약물은 283 nm의 파장에서 자외선 램프로 분석하고, 유속은 분당 1 ml로 하였다. 이동상으로는 아세트니트릴과 0.1% 트리플루오로아세트산/5 mM 소듐 도데실 설페이트를 각각 47% 및 53% 사용하였다. 약물의 체류시간은 대략 8 분이였다. 모든 전처리된 샘플은 -20 ℃상에

보관하고 2 일내에 HPLC로 분석하였다. 경구 투여 후의 데이터는 혈장 중 약물 농도와 시간의 관계 그래프로 표시하고, 윈-논린 프로그램(Win-Nonlin program)(Scientific Consultion 사, NC, 미국)을 이용하여 비-구획 모델(non-compartment model)에 적용하여, 반감기( $t_{1/2}$ ), 최고농도( $C_{max}$ ), 최고농도의 시간( $T_{max}$ ),  $AUC_{inf}$ ,  $AUC_{last}$ , 생체이용률(BA)의 약동력학 파라미터를 계산하였다. AUC는 트라페조이달 룰-엑스트라폴레이션(trapezoidal rule-extrapolation) 방법을 적용하였으며, BA는 식 ( $AUC_{p0}$   $Dose_{IV})/(AUC_{IV} Dose_{p0})$ 을 이용하여 계산하였다. 하기 표 1에 본 발명의 조성물을 개에게 투여하였을 때의 생체이용률을 약물의 용액 제형(비교예 1), 약물 입자를 그대로 젤라틴 캡셀에 넣은 제형(비교예 2) 및 유당과 전분으로 과립을 제조하여 젤라틴 캡셀에 넣은 제형 (비교예 3)과 비교한 결과를 나타내었다. 이 때 비교예 1 (용액제형)의 경우만 제외하고 나머지 모든 실시예 및 비교예의 시험 시 주석산 500 mg을 충전한 캡셀제를 함께 투여하였다.

<79> 【표 1】

각 제형의 개에서의 생체이용률(BA%)

	실시예 1	실시예 2	실시예 6	실시예 7	실시예 8	비교예 1	비교예 2	비교예 3
공복 시	22	19	시험안함	시험안함	22	42	36	시험안함
음식물투여후	17	20	20	15	15	4	8	6

<80> 표 1에 나타난 결과로부터 알 수 있듯이, 공복 시의 생체이용률은 용액 제형(비교예 1)이 가장 높지만 음식물 투여 후 4%로 감소하였다. 약물 입자만 넣

은 캡셀제(비교예 2)의 경우에도 음식물 투여 후 생체이용률이 낮아졌다. 약제학적으로 캡셀제나 정제를 제조하기 전의 조립 단계에서 많이 사용되는 유당과 전분을 이용한 과립을 충전한 캡셀제(비교예 3)의 경우에도 음식물 투여 후 생체이용률이 6%에 불과하였다. 반면 고분자, 특히 폴리옥스, 메토로스, 카르보폴 등의 고분자를 함유하는 과립을 충전한 캡셀제(실시예 1, 2, 6 및 7)는 음식물 투여 후 생체이용률이 15~20%로 용액 제형에 비해 4~5 배 개선된 생체이용률을 보여주었다. 이는 트롬빈 저해제와 고분자를 포함하는 과립을 투여하였을 때 과립이 수화되면서 점도를 띄게 되어 장관 막에 점착함으로써, 장관 내로 용출되어 음식물 투여 후 분비된 트립신과 반응하는 약물 보다 장관 막을 통해 흡수되는 약물이 더 많기 때문인 것으로 여겨진다. 따라서 본 발명의 조성물은 트립신 뿐 아니라 다른 소화 효소 또는 음식물의 특정 성분과의 결합으로 인해 생체 이용률이 감소하는 여러 가지 약물의 생체이용률 개선에 적용될 수 있다.

#### 【발명의 효과】

<81> 본 발명에 따르면, 음식물 섭취 시 약물의 생체이용률 저하를, 특히 음식물 섭취 후 소화 효소 또는 음식물 성분과의 결합으로 인한 약물 흡수 감소를 효과적으로 방지할 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

i) 음식물 섭취 시 소화 효소 또는 음식물 성분과의 결합에 의해 생체이용률이 저하하는 약물; 및

ii) 약제학적으로 허용되는 점막 부착성 고분자

를 함유하는, 음식물 섭취 시 약물의 생체이용률 저하를 방지하기 위한 경구 투여용 약제학적 조성물.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 과립 형태의 조성물.

【청구항 3】

제1항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 첨가제를 추가로 함유하는 조성물.

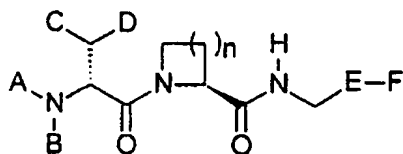
【청구항 4】

제1항에 있어서, 약물이 트롬빈 저해제인 조성물.

【청구항 5】

제4항에 있어서, 트롬빈 저해제가 화학식 1의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 조성물:

[ 화학식 1]



상기 식에서,

$n$  은 1, 2 또는 3이고;

$A$ 는 수소, 알킬,  $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 아릴,  $-SO_2R^1$ ,  $-SO_3R^1$ ,  $-COR^1$ ,  $-CO_2R^2$ ,  $-PO(OR^1)_2$ ,  $-(CH_2)_mCO_2R^1$ ,  $-(CH_2)_mSO_2R^1$ ,  $-(CH_2)_mSO_3R^1$  또는  $-(CH_2)_mPO(OR^1)_2$ 이며,

여기서  $R^1$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 아릴,  $-(CH_2)$ 아릴, 또는  $-NR^3R^4$ 이고,

$R^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 아릴,  $-(CH_2)_m$ 아릴 또는 알케닐이며,

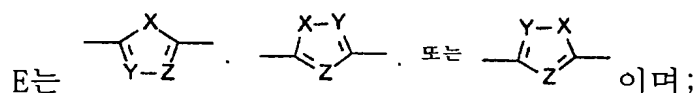
$m$  은 1, 2 또는 3이고,

여기서 아릴은 비치환되거나 치환된 페닐 또는 5-6 원 방향족 헤테로사이클릭 환이며,

$R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{3-7}$ 사이클로알킬이고 ;

$B$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이며;

$C$  및  $D$ 는 독립적으로 수소, 비치환되거나  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알콕시,  $CF_3$ , 메틸렌디옥시, 할로젠, 하이드록시 및  $-NR_3R_4$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2 개의 치환체로 치환된 페닐,  $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 또는 포화되거나 불포화될 수 있고, 탄소원자 및  $N$ ,  $O$  및  $S$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1-3 개의 헤테로원자로 구성된 5-6 원 헤테로사이클릭 환 시스템이고;



여기서 X는 S, O 또는  $NR^6$ 이고,

Y 및 Z는 독립적으로 N 또는  $CR^6$ 이며

여기서  $R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬이고,

$R^6$ 는 수소, 할로젠,  $CF_3$  또는  $C_{1-4}$ 알킬이며;

F는  $-C(NH)N(R^7)_2$ ,  $-C(NH_2)NN(R^7)_2$ ,  $-C(NH_2)NOH$  또는  $-CH_2NH(R^7)_2$ 이고,  $R^7$ 은 동일하거나 상이하며 수소,  $C_{1-4}$ 퍼플루오로알킬 또는  $C_{1-4}$ 알킬이다.

#### 【청구항 6】

제5항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 (2S)-N-{5-[아미노(이미노)메틸]-2-티에닐} 메틸-1-((2R)-2-[(카복시메틸)아미노]-3,3-디페닐프로파노일)-2-피롤리딘카르복사미드인 조성물.

#### 【청구항 7】

제4항에 있어서, 혈전증, 심근경색증, 불안정성 협심증, 심부동맥 색전 및 폐색전증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 심혈관계 질환을 예방하거나 치료하기 위한 조성물.

#### 【청구항 8】

제4항에 있어서, 트롬빈 저해제가 S-18326, S-31922, R-Piq-Pro-Arg-H 및 멜라가트란으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 조성물.



**【청구항 9】**

제1항에 있어서, 점막 부착성 고분자가 폴리에틸렌 옥사이드, 셀룰로스 에테르, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 아크릴산 고분자, 뮤신, 아가, 젤라틴, 펙틴, 알기네이트, 천연 고무 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 조성물.

**【청구항 10】**

제9항에 있어서, 점막 부착성 고분자가 폴리옥스, 카르보폴, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 조성물.

**【청구항 11】**

제1항 내지 제10항중 어느 한 항에 따른 조성물 및 약제학적으로 허용되는 첨가제를 함유하는 경구 투여용 제제.

**【청구항 12】**

제11항에 있어서, 연질 또는 경질 캡셀제, 또는 정제 형태의 제제.

**【청구항 13】**

제11항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 첨가제가 산성화제인 제제.

**【청구항 14】**

제13항에 있어서, 산성화제가 구연산, 주석산, 푸마르산, 말레산 또는 말산인 제제.

**【청구항 15】**

제13항에 있어서,



- i ) 10 내지 90 중량부의 트롬빈 저해제;
- ii) 10 내지 99 중량부의 점막 부착성 고분자; 및
- iii ) 1 내지 1000 중량부의 산성화제를 함유하는 제제.

【청구항 16】

음식물 섭취 시 소화 효소 또는 음식물 성분과의 결합에 의해 생체이용률이 저하하는 약물과 약제학적으로 허용되는 점막 부착성 고분자를 긴밀히 혼합하는 단계를 포함하는, 음식물 섭취 시 약물의 생체이용률 저하를 방지하기 위한 방법.